Aus dem path.-anatom. Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin
(Direktor: Priv. Doz. Dr. B. Ostertag)

Hemmungsmißbildung des Gehirns und des Rückenmarks aus äußerer Ursache

(mit Bemerkungen über gestörte Hirnrindenentwicklung)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Rolf Schulz
aus Beeskow

Tag der Promotion: 10. 7. 1939

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Bln.-Charlottenburg Schillerstr. 44.

M 147

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Doz. Dr. Ostertag
Korreferent: Prof Dr. Bonhoeffer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Frage der schweren Entwicklungsstörung des Gehirns wurde bisher vorwiegend unter zweierlei Gesichtspunkten angegangen. Einmal unter dem Gesichtspunkt des formalgenetischen Entstehens, zumal wenn es sich um Früchte mit weiteren Verbildungen handelt, größtenteils wurden diese dann als Curiosa in dem Schrifttum der allgemeinen Pathologie niedergelegt. Ein anderer Gesichtspunkt war die Beschreibung der Entwicklungsstörungen zur Erklärung der Idiotien. So liegt über die Entwicklungsstörung des Zentralorgans und seine Folgezustände ein nicht zu kleines Schrifttum vor, das bezüglich der Erklärung der Schwachsinnszustände von Schob (in Bumke's Handbuch der Geisteskrankheiten) zusammengefaßt ist. Diese klinisch oder anatomisch-kasuistischen Mitteilungen befriedigen jedoch keineswegs das ätiologische Bedürfnis.

Mag die klinische Symptomatologie mühelos geklärt sein oder interessante Zusammenhänge in der Dysontogenese des Zentralorgans klargelegt werden, so spielt für uns die Frage nach der ursächlichen Entstehung dieser Störungen, zumal unter dem Gesichtspunkte der erbbiologischen Bewertung angeborener Fehlbildungen eine recht erhebliche Rolle.

Wir nehmen daher die Gelegenheit wahr, die nachstehenden Beobachtungen mitzuteilen, in denen wir das ätiologische Moment klären bzw. wahrscheinlich machen konnten und aus denen hervorgeht, daß im Erscheinungsbild gleichartiger Erkrankungen sowohl exogen als auch endogen bedingt sein können. Ist noch der Zeitpunkt des Einsetzens der Entwicklungsstörung bekannt oder kann dieser aus der Art der Fehlbildung selbst geschlossen werden, dann sind diese Beobachtungen doppelt wertvoll und gestatten einen Einblick in die einzelnen Entwicklungsphasen und deren Zusammenhang.

Wie Ostertag verschiedentlich betont hat, sind unsere Kenntnisse über die Zusammenhänge der einzelnen Entwicklungsstadien untereinander beim Menschen noch außer-

ordentlich gering, was z. T. darauf zurückzuführen ist, daß sich die Entwicklungsgenetiker und Embryologen mehr mit den einfacheren und schneller zu übersehenden Entwicklungsvorgängen niederer Tiere, insbesondere von Lurchen, beschäftigt haben als mit den Wirbeltieren und den Menschen. Infolgedessen gewinnen auch Beobachtungen, die mit hinreichender Wahrscheinlichkeit Schlüsse in dieser Hinsicht zulassen, an Wert; noch dazu, wenn sich tatsächlich begründete anatomische Beziehungen ergeben.

In dieser Hinsicht haben wir von der von Roux ursprünglich als Entwicklungsmechanik bezeichneten Entwicklungsbiologie sehr viel Anregungen erhalten, die jedoch nur mit gewisser Vorsicht auf den Menschen übertragen werden können. Immerhin haben die Versuche gerade an jüngsten Amphibienkeimen uns doch einen Blick in das Entwicklungsgeschehen werfen lassen, vor allen Dingen in die ersten Phasen der Entwicklung bis zur fertigen Organanlage, uns aber weiterhin auch gezeigt, daß durch äußere Umstände die gleichen Veränderungen erzeugt werden können, wie es bei anerkannten Erbleiden der Fall ist. (Vgl. den Uebersichtsaufsatz Lehmann, Naturwiss.) Auf Grund dieser Anregungen sind wir auf dem Wege des Studiums der Entwicklung dazu gekommen, bezüglich der Differenzierung auch für den Menschen eine Phasenspezifität zu erkennen, die für die Erklärung pathologischer Zustände und deren Zusammenhang Bedeutung gewinnen kann.

Außer den inzwischen bestätigten Untersuchungen Ostertags über den Rückenmarkschluß [1]) wissen wir

---

[1]) Ostertag hatte diese Beobachtung zunächst mehr mechanisch bedingt aufgefaßt, vgl. hierzu:

a) Die erbbiologische Beurteilung angeborener Miß- und Fehlbildungen und die Frage gegenseitiger Abhängigkeitt. Verh. Dtsch. Orthop. Ges. Königsberg, 28.—30. 8. 1936.

b) Entwicklungsbiologisches und Dysontogenetisches zum Gewächsproblem. Internat. Fortbildungskurs 19.—26. 10. 36, Neuere Erg. auf dem Gebiet der Krebs-Krankheiten. S. Hirsel. Leipzig 1937.

c) Die allgemeine Pathologie der Entwicklung im Rahmen der morphologischen Hirnforschung. Mschr. Psychiatr. *99*, 434, 1938.

d) Neuere Untersuchungen zur erbbiologischen Bewertung angeborener Miß- und Fehlbildungen. Verh. Dtsch. Path. Ges. 22.—24. 9. 1938.

jetzt, wie die Differenzierung des Rückenmarks in der organgenetischen Phase abläuft und haben die Erklärung dafür finden können, warum sich außer den Fehlbildungen am kranialen Ende des Rückenmarks und dessen Uebergang in die Medulla oblongata auch am kaudalen Ende der Körperachse Miß-, Fehl- und Geschwulstbildungen so häufig finden.

Das Auftreten des Hydrocephalus mit innerer Mikrogyrie und schwerer dysraphischer Störung des Rückenmarks (Spina bifida, Syringomyeliekomplex) ist der Gegenstand unserer Abhandlung.

Ausgangspunkt ist die Beobachtung eines 3 Wochen alten Säuglings, dessen beide Eltern 7 Jahre vorher eine Lues durchgemacht hatten. Angeblich soll diese ausgeheilt sein, jedoch hatte die Mutter vor 6 Jahren eine Fehlgeburt. In der Entbindungsanstalt war, anläßlich der Untersuchung geraume Zeit nach der letzten Geburt, die Wassermannsche Reaktion positiv.

Im Alter von 3 Wochen wird der Säugling auf Veranlassung der Fürsorge in der Kinderheilanstalt Buch aufgenommen. Er ist der Länge und dem Gewicht nach gut entwickelt und zeigt normalen Muskeltonus. Die Haut hat eine blaßgraue Farbe, an den Handtellern und Fußsohlen sind vereinzelte rötliche Effloreszenzen über den ganzen Körper verstreut. Ein typisches luisches Exanthem ist jedoch nicht festzustellen. Im Blut sind die Reaktionen nach Wassermann, Kahn und Moebius negativ. Ein rechtsseitiger Klumpfuß ist manuell nicht redressierbar.

Ueber dem unteren Teil der Lendenwirbelsäule findet sich eine walnußgroße, nicht überhäutete Meningozele, in deren Umgebung die Haut mazeriert ist.

Auf Grund des Liquorbefundes, der eindeutig für Lues sprach, wurde die Behandlung mit Spirocid begonnen, unter derselben überhäutet sich die Meningozele langsam und wandelt sich schließlich in eine derbe bindegewebige Platte um. Während des Ueberhäutungsprozesses träufelt aus dem jeweils noch vorhandenen Defekt wechselnd stark Liquor ab. Bei der Aufnahme in der Kinderheilanstalt waren die P. S. R. sowie die A. S. R. positiv.

Der Gehirnschädel, der bei der Geburt noch fast normal erschien, wird in der Folge auffallend schnell größer. Die Fontanellen und Nähte klaffen schließlich breit auseinander (große Fontanelle mit 3 Monaten 10 Tagen = 2,5 × 2,5 cm). Bei der Suboccipitalpunktion fließt nur wenig trüber Liquor unter geringem Druck ab. Die Fontanellen bleiben nach der Punktion gespannt. Darum wird eine Ventrikelpunktion angeschlossen, bei der sich reichlich trüber Liquor unter stark erhöhtem Druck entleert, so daß die Fontanellen einsinken. Im Liquor wird folgender Befund erhoben: Nonne +, Pandy +, im Sediment zahlreiche Erythrocyten, mehrere Leukocyten und Lymphocyten. Bakterien werden nicht gefunden. Aus dem Liquorbefund wird zunächst die Diagnose auf unspezifische, frische Meningitis gestellt. Es muß noch häufiger punktiert werden, da der Kopfumfang immer wieder schnell zunimmt.

Die WaR im Liquor war dauernd negativ, während die Mastix ebenso wie die Goldsolkurve eine „Lueszacke" ergibt. Die Takata- und Sublimatreaktionen waren positiv ausgefallen.

In den letzten Tagen der klinischen Beobachtung verlieren sich die Abwehrreaktionen der unteren Extremitäten auf Nadelstiche. Die oberen Extremitäten werden spontan bewegt, beim Schreien fast krampfartig. Die Hände und Füße sind feucht-kalt, die Hände stehen in Pfötchenstellung. Allmählich entwickeln sich schlaffe Lähmungen der unteren sowie der oberen Extremitäten. Aus dem weitklaffenden After fällt ein 10 cm langes, rot und sulzig aussehendes Darmstück vor, das sich nur schwer reponieren läßt und mittels eines Verbandes zurückgehalten werden muß. Gleichzeitig tritt fortgesetztes Harnträufeln auf. Zuletzt schreit das Kind ununterbrochen. Es fixiert bis in die letzten Tage. Kurz vor dem Tode stellen sich schwacher Strabismus, Nystagmus in Grundstellung, linksseitige Facialisparese und Parese der Kau- und Schluckmuskulatür ein.

Die Wirbelsäule hat sich inzwischen kyphotisch verkrümmt. Unter den Anzeichen zunehmender Kreislaufinsuffizienz stirbt das Kind im Alter von 3 Monaten und 18 Tagen.

Die Sektion ergibt eine terminale Bronchopneumonie in allen Lungenlappen, eine mäßige Urocystitis, sonst keine pathologischen Befunde an den inneren Organen.

Der Schädel ist stark vergrößert (Umfang 56,5 cm). Die Nähte klaffen breit auseinander, die Fontanellen haben die beim klinischen Befund angegebene Größe. Die Knochen sind fast papierdünn und dem Alter entsprechend mit der Dura fest verwachsen. Ueber allen Partien des Gehirns, besonders über der Basis und dem Kleinhirn, ist die Pia stark verdickt und injiziert. Obgleich das Gehirn vor der weiteren Sektion mit Formalin gehärtet wurde, fällt es wie ein schlaffer Sack zusammen. Die mediale Wand der Hemisphäre ist in der Höhe des Balkenknies nur sehr schmal, nach dem Hinterhaupt nimmt sie etwas an Dicke zu. Ueber den Frontal- und Parietalpartien haben wir hochgradig abgeflachte und verbreiterte Windungen, die nur eben angedeutete Unterteilungen zeigen. Im Bereich des Riechhirns, der Zentralregion und des Occiput sind die Sulci tiefer und die Gyration am deutlichsten ausgeprägt. Mit den normalen Windungen lassen sich allenfalls die drei frontalen Windungen vergleichen, die im Verhältnis zu den anderen Gyri plump sind und teilweise ganz flache, grübchenförmige, teilweise seichte, streifenförmige Einkerbungen tragen. Die Oberfläche des Occipitalhirns ist abwegig gestaltet. Zahlreiche kleine Windungen bieten das Bild einer mikrogyren Polygyrie, Verhältnisse, die oft nebeneinander angetroffen werden. (Bielschowsky, Ostertag und Vogt).

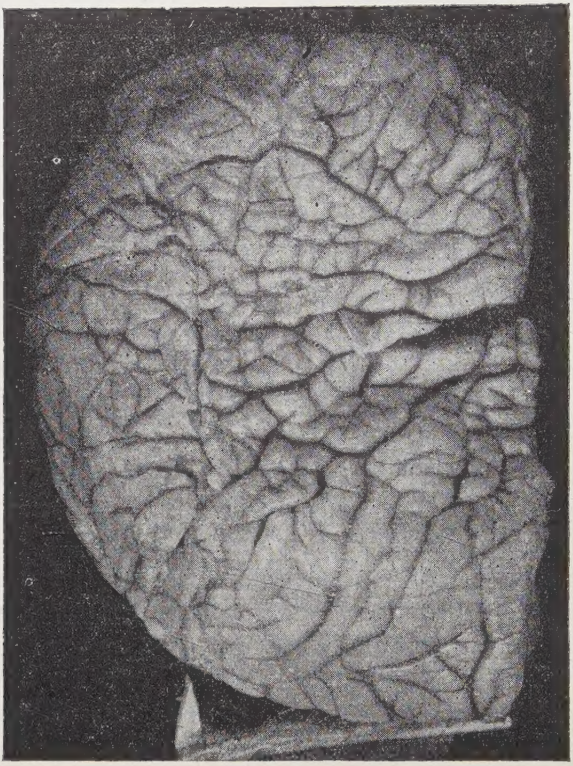
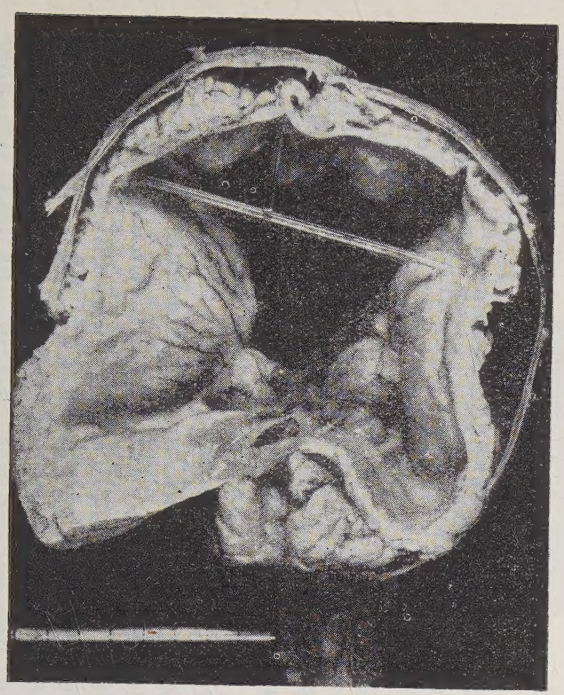


Abb. 1: Seitenansicht des Occipitalteils der linken Hemisphaere, nach hinten völlig abgerundete, oben platt ausgezogene Windungen, darunter sehr zahlreiche „mikrogyre Windungen".

Die Hemisphaeren sind durch den ungeheuren Hydrocephalus internus zu einer schmalen Wand ausgezogen. Das Frontalhirn, das von der ganzen Hemisphaerenwand noch die größte Wanddicke aufweist, ist an seiner Innenfläche mit zahlreichen kleinen Höckern übersät, die den Eindruck flacher Windungen hervorrufen.

Der Balken ist als dünne Membran, das Septum pellucidum nur als dünner, zusammengerollter Strang erhalten geblieben.

Im Kleinhirn fehlt der Oberwurm vollkommen. Das Dach des vierten Ventrikels wird nur von einer ganz dünnen gliösen Membran gebildet.



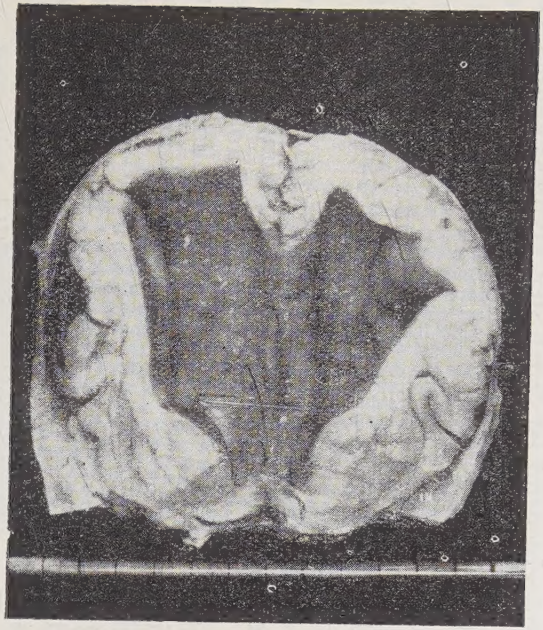


Abb. 2 und 3: Einblick in den Hydrocephalus mit Fehlen des Septum pellucidum und den zahlreichen gegen das Lumen hervorstehenden grauen Höckern (Heterotopien in der grauen Substanz). Man sieht die Spaltbildung im Kleinhirn, die Narbenbildung der Plexusplatte besonders am Abgang und an dem dorsalen Teile der Cysterna ambiens. Das Septum pellucidum ist nicht mehr zu sehen. Der ganze Hydrocephalus ist ein einziger weiter Sack z. T. mit dünner Wand, an deren Innenfläche deutlich die Heterotopien grauer Substanz hervortreten, von denen einzelne auf dem Durchschnitt getroffen sind.

Die Vierhügelgegend ist durch den Hydrocephalus weit auseinander gezogen und in der Medianlinie nur durch eine papierdünne Lamelle verbunden, die Plexusplatte ist derb, narbig verändert und geschrumpft. Sie zieht beiderseits ein Stück auf dem Thalamus als dünner, kleine Wärzchen tragender Strang entlang. Eine Epiphysenanlage läßt sich nicht finden.

Thalamus und Nucleus caudatus springen — wie auf Abb. 2 erkennbar — nur als flache Erhebungen in das Innere der Ventrikelhöhle vor. Sie sind histologisch gut ausdifferenziert, wie es auch bei allen ähnlichen Fällen im Schrifttum vermerkt ist. Die Ausreifungstendenz dieser ontogenetisch und phylogenetisch alten Zentren ist außerordentlich groß (Ostertag), wobei auch der geringe Weg, den das Bildungsmaterial der Stammganglien vom Ursprung bis zum Bestimmungsort hat, für die Gewährleistung der regelrechten Entwicklung mitverantwortlich sein mag.

Die oben beschriebenen Höcker an der Innenfläche des Frontalhirns geben sich auf dem Schnitt als graue Substanz zu erkennen. Es sind Reste der Matrix, die hier liegengeblieben sind und sich rindenähnlich weiterdifferenziert haben.

Die Gefäßadventitia ist bei sehr vielen Gefäßen von lymphocytären und plasmazellulären Infiltraten durchsetzt, die Gefäßlumina teilweise obliteriert und von geringfügigen aktiven Gliosen umgeben.

Diese ausgedehnten Matrixreste, die schon bei der makroskopischen Betrachtung beschrieben und abgebildet werden konnten, zeigen sich bei der histologischen Untersuchung als nach der His'schen Zwischenschicht, dem späteren Marklager, gut abgegrenzte Anhäufungen von Neurocyten. In den rindennahen Anteilen finden sich aber auch schon gut zur Pyramidenform ausdifferenzierte neurocytäre Elemente, deren Neuriten ein Stück weit zu verfolgen sind. Auf den ersten Blick scheinen die Markfasern in der Zwischenchicht und ebenso die Gefäße eher parallel der Oberfläche radiär angeordnet zu sein. Es läßt sich aber leicht erkennen, daß nur der ungeheure Hydrocephalus die scheinbar abwegige Verlaufsrichtung der Markfasern bedingt.

Abb. 4: Rückenmark, Spina bifida mit Hydromeningocele. Nach oben anschließend nicht vergrößertes Lumbal- und Thorakalmark, dagegen ein stark aufgetriebenes Halsmark, narbige Umwandlung des Plexusanteils der Cysterna medullo-cerebralis.

In allen Anteilen der Hemisphaere lassen sich zwischen den Markstrahlen diffus verteilte Ganglienzellen, die meist gut ausdifferenziert sind, finden. Bielschowsky hält solche diffusen Heterotopien für funktionstüchtig und führt dafür die beträchtliche Dicke der Pyramidenbahn an, die bei so ausgedehnten Heterotopien nicht allein von der Rinde stammen können.

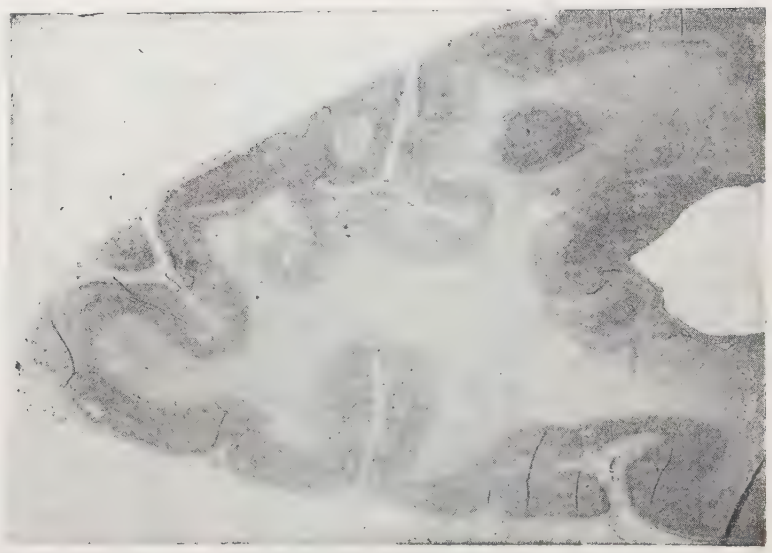


Abb. 5: Aus dem Occipitalhirn. Heterotopien grauer Substanz, darüber liegender Rindenbezirk stark zellarm; schon auf der makroskopischen Aufnahme kleine Narbenbildungen der Hirnrinde erkennbar.

Die ausgedehntesten Heterotopien finden wir in den Bezirken der größten Oberflächenveränderungen, also sowohl in den „pachygyren" wie in den „mikrogyren Anteilen der Rinde", die ja trotz abweichender Oberflächengestaltung formalgenetisch grundsätzlich dasselbe darstellen. Die Lamina arcuatae, die ja die innere Begrenzung der Rinde darstellt, verläuft, auch in den mikrogyren Bezirken, nicht parallel dem Oberflächenrelief, sondern ist entsprechend den pachygren Partien breitbasig. Die grauen Massen der Ventrikelknoten liegen meist in nur geringer Entfernung von der ehemaligen Matrix und sind im Durchschnitt weniger gut ausdifferenziert als die diffusen Heterotopien.

In den als „mikrogyr" imponierenden Rindenpartien liegt unterhalb der U-Fasern eine zweite, der ersteren

parallel laufende Rindenschicht, die meist aus recht kleinen runden oder birnenförmigen Neurocyten besteht, aber einige Riesenpyramidenzellen beherbergt. In den dazu gehörigen Rindenpartien sehen wir überall eine primitive Vierschichtung, während die übrige Rinde meist sechs Schichten unterscheiden läßt, die außer der verminderten Zellenanzahl, besonders in der dritten und vierten Schicht, nichts Auffallendes zeigen. Die Randzone ist überall von beträchtlicher Breite, enthält aber nur wenige Zellen.

Gerade in den Bezirken der größten Formverbildung der Großhirnrinde finden wir auch die stärksten Veränderungen des Mesenchyms, und zwar teils in Form einer älteren, bindegewebig organisierten Verdickung der Pia, teils in Form der perivasculären bindegewebigen „Narbe", die mit den Gefäßen in die Nervensubstanz eindringt. Daneben beobachten wir frischere entzündliche Reaktionen an den Meningen; ausgedehnte lymphocytäre und plasmazelluläre Infiltrate lassen den spezifischen Charakter der Entzündung erkennen.

Rückenmark: Nach Freipräparieren der Wirbelsäule findet man den Wirbelkanal im Bereich der Halswirbelsäule nicht völlig geschlossen. Besonders die beiden Anteile der Dornfortsätze sind nicht zur Vereinigung gekommen[1]). Die Wirbelbogen werden vorsichtig abgetragen, um das Rückenmark und die Medulla oblongata der Betrachtung zugänglich zu machen. Wie die Abbildung verdeutlicht, fällt die Auftreibung des Halsmarks und der Medulla oblongata sofort auf. Das übrige Rückenmark läßt bei der äußeren Betrachtung keine pathologischen Veränderungen erkennen. Bei dem Schnitt wird eine keilförmige graue Zone in der hinteren Medianlinie sichtbar, die die mikroskopische Betrachtung als den hinteren Ependymkeil aufdeckt, der mit dem mesenchymalen Bindegewebe verbacken ist.

---

[1]) Es fällt auch hier das gemeinsame Vorkommen der Spina bifida der Halswirbelsäule und der Meningozele an dem caudalen Ende des Wirbelkanals auf. Die Häufigkeit dieser koordinierten Entwicklungsstörung hat Ostertag in seinem Referat auf dem Königsberger Orthopädenkongreß (Verh. deutsche Orth. Ges. 1936) auch entwicklungsgeschichtlich behandelt.

Abb. 6: Großaufnahme zeigt die starke Querschnittszunahme im oberen Brust- zum Cervicalmark und die Spaltbildung des Kleinhirns.

Es läßt sich auf den Querschnitten, die durch das Rückenmark im Bereich des Halsmarks gelegt sind, nirgends die Schmetterlingsfigur der grauen Substanz erkennen. Die Ganglienzellen sind parallel der Oberfläche angeordnet, zum größten Teile gut zur Pyramiden- und Spindelform ausdifferenziert, was am deutlichsten an den motorischen Vorderhornzellen erkennbar ist, die einen großen blasigen Kern und deutliche Nissl-Schollen zeigen. Innerhalb dieser Zone ist das Gewebe außerordentlich stark vascularisiert, die Gefäßwände sind größtenteils stark infiltriert, die Lumina bei einzelnen obliteriert. Eine breite Erweichungszone reicht vom Kranz der Ganglienzellen bis zum Zentralkanal. Es sind regelmäßige Höhlen, die auf diese Weise

gebildet werden. Mit dem Zentralkanal steht diese Erweichungszone nirgends im Zusammenhang.

Der Zentralkanal ist im Verlauf des ganzen Rückenmarks weit, zipflig ausgezogen und an vielen Stellen nicht vom Ependym ausgekleidet. Das Ependym ist da, wo es erhalten blieb, zylindrisch und einreihig. Im Dorsalmark finden wir eine ausgeprägte hintere in der Medianlinie liegende Stiftgliose, die recht zellreich ist.

Abb. 7: Querschnitt durch das Rückenmark des Halsteils. Noch ziemlich weit offener Zentralkanal, dessen vorderes Ependym sehr deutlich ist; stehengebliebenes Seitenwandspongioblastem, Verlötung des hinteren Ependymkeils mit dem Mesenchym der hinteren Schließungslinie.

a. Partien, die dem Randschleier entsprechen.
b) Ganglienhaufen,
c. Erweichte Zwischenschicht.
d. Um den nicht ausdifferenzierten Zentralkern herum liegengebliebene Zellhaufen.

Die bei Syringomyelie und Hydrocephalus oft beschriebene Hemmungsmißbildung des unteren Olivenkerns, die meist in einer Aufteilung in drei Kerne besteht, (was entwicklungsgeschichtlich begründet wird) beobachten wir hier nicht.

Die im vorliegenden Fall beschriebenen Veränderungen, Hydrocephalus mit Heterotopien wie Spina bifida und ganz allgemeine dysraphische Störungen, sind ein keineswegs ungewöhnliches Ereignis. Sie haben im Schrifttum mehrfach Niederschlag gefunden, auch einzelne Fälle der Arnold-Chiari'schen Mißbildung gehören in dieses Kapitel. Betrachten wir die einfache dysraphische Störung an sich, dann finden wir diese bei allen möglichen Störungen des Schlusses des Neuralrohres und zwar vorwiegend aus innerer Ursache. So finden wir sie bei der Recklinghausenschen Nerven-Erkrankung (Neurofibromatose) ebenso wie bei der tuberösen Sklerose, wo es sich um ererbte Störungen zur abwegigen Organausdifferenzierung und Zellabwanderung handelt.

In verschiedenen Fällen konnte man die familiäre Anlage zur Syringomyelie nachweisen. Jacob hat einen Fall von gleichartigen Hirnmißbildungen bei eineiigen Zwillingen beschrieben. Ostertag hat durch seine Mitteilungen über die erbliche Syringomyelie der Kaninchen eindeutig die Erblichkeit dysraphischer Störungen erwiesen; auch von klinischer Seite ist ein ideoplastisch bedingter Konstitutionstyp aufgestellt worden, den Bremer „Status dysraphicus" nennt.

Wir wissen aber durch Untersuchungen von Stockard und seinen Mitarbeitern sowie Kaven, daß meist erblich bedingte im Phaenotypus gleiche Störungen auch durch exogene Schäden hervorgerufen werden können, konnte doch Kaven bei Mäusen verkümmerten Schwanzwuchs und Hydrocephalus mit Hemmungsmißbildung durch Röntgenbestrahlungen systematisch erzeugen.

Bei der Beurteilung unseres Falles bleibt die Möglichkeit eines zufälligen Zusammentreffens der Mißbildung mit der luischen Erkrankung zu erwägen. Wenn wir aber beobachten, daß ein ursprünglich richtig angelegtes Neural-

rohr im Augenblick, wo das Mesenchym der Lues den Weg zum Zentralorgan bahnt, in seiner weiteren Entwicklung gestört wird, und wir im Gehirn überall dort die stärksten Mißbildungen finden, wo die sinnfälligsten Veränderungen am Mesenchym sind, können wir mindestens nicht auf ein bloßes Nebeneinander zweier Erkrankungen schließen [1]). Daß die Möglichkeit der exogenen Schädigung als Ursache für dysraphische Störung überhaupt besteht, das beweist der von Ostertag beschriebene Paarling einer eineiigen Zwillingsschwangerschaft.

Der eine Paarling hat sich normal entwickelt, während der andere schwerste Mißbildungen des Zentralnervensystems ähnlich der oben beschriebenen aufweist. Hier erleben wir den Vorgang, daß der eine Paarling sich auf Kosten des anderen voll entwickelt, eine Tatsache, die durch Zwillingsschwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften bei Tieren allgemein bekannt sind. Wir erinnern an die Entwicklung des einen Zwillings zum Fötus papyraceus.

Weiterhin können wir eine noch unveröffentlichte Beobachtung erwähnen, in der die Abtreibungsversuche mittels chemischer Mittel seitens der Mutter die Schädigung gesetzt haben mag.

Die Frau hatte bereits sechs gesunde Kinder. Zwei frühere Fehlgeburten wurden künstlich herbeigeführt. Bei der letzten Schwangerschaft versuchte die Mutter, diese durch Ergotin und Ergotitrin zur Zeit der erwarteten aber ausgebliebenen Menstruation zu unterbrechen. Es kam auch zur Blutung. Eine Schwangerschaftsunterbrechung trat nicht ein, denn es wurde zum richtigen Termin ein ausgereiftes Kind geboren. Eine Störung der Graviditât gerade zur kritischen Zeit der Eieinbettung, auf deren Bedeutung wir unten zurückkommen, dürfte demnach nicht abgelehnt werden können.

Sektionsbefund: 52 cm lange, 2660 g schwere ausgetragene männliche Frucht, beiderseitig Klumpfüße [2]).

In der Höhe der Lendenwirbelsäule fand sich eine etwa walnußgroße Vorwölbung mit einem zweimarkstückgroßen Hautdefekt, der schmierig belegt und gegen die umgebende entzündlich geschwollene

[1]) Da die Vascularisation im dritten Monat stattfindet, wäre noch die frühzeitige intrauterine Uebertragung der Lues zu erwähnen, hat doch Herxheimer bei seinem Referat auf der Tagung der path. Ges. Wiesbaden 1932 den vierten Monat als den frühesten bezeichnet, in dem die Lues eine Rolle spielt.

[2]) Auf die Frage der Klumpfüße, die in den von uns beschriebenen Fällen als neurogen zu erklären sind, gehen wir im Rahmen dieser Abhandlung nicht näher ein.

Haut schlecht abgegrenzt war. Das Zentralorgan wurde in Situ gründlich anfixiert. Die übrigen Organe wiesen keine Besonderheiten auf. Das normal configurierte Großhirn wies als Zeichen eines mächtigen Hirndruckes weitgehend verstrichene Windungen auf. Die weichen Hirnhäute waren stark verdickt, besonders über der basalen Cisterne und der Cisterna cerebello occipitalis. Bei einem Frontalschnitt direkt hinter dem Gyrus centralis zeigte sich ein enormer Hydrocephalus internus. Selbst das Septum pellucidum und das Gewölbe waren druckatrophiert. An der Innenfläche des Ventrikels bestand das Bild der inneren Mikrogyrie, flache Höcker von liegengebliebenem Keimgewebe ragten gegen das Lumen vor. Der übrige Hirnstamm bis in das verlängerte Mark hinein war entsprechend entwickelt, dagegen das Halsmark deutlich aufgetrieben. Unterhalb des Brustmarks nahm die Querschnittsgröße auffallend stark ab. Histologisch hatten wir ähnliche Bilder wie beim oben beschriebenen Fall, allerdings ohne die spezifischen Veränderungen am Bindegewebe, wohl aber mit dessen deutlicher Vermehrung. Am Rückenmark persistierte auch in seinen gut angelegten Teilen noch die parasagittale Furche. Außer der Spina bifida fanden wir auch hier wieder eine Verdickung des Cervikalmarks.

Die weitgehende Uebereinstimmung im Erscheinungsbild mit dem zuerst beschriebenen Fall legt uns den Schluß auf ein gleichartiges formatives Geschehen in der Entwicklung zur abwegigen Gestaltung nahe. Beim physiologischen Ablauf der Umwandlung des embryonalen Medullarrohres in den Zentralkanal rückt der hintere Ependymkeil nach vorn und bildet dabei die hintere Raphe aus. Der hintere Ependymkeil kann nun am Vorrücken dadurch verhindert sein, daß er entweder mit der bindegewebigen Membrana reuniens fest verbacken ist oder ihn miteinander verklebte Flügelplatten in seiner ursprünglichen Lage festhalten.

Die Folge ist, wie seit den Arbeiten Bielschowsky-Hennebergs und Ostertags erwiesen, eine fehlerhafte Ausdifferenzierung des an atypischer Stelle liegengebliebenen Keimmaterials des Seitenwandspongioblastems. Es gibt die Ursache ab für die gliotische und gliomatöse Wucherung, in der sich häufig durch regressive Veränderungen Erweichungshöhlen bilden, die zum Teil durch die bei fast allen diesen Fällen beschriebenen Gefäßveränderungen zu erklären sind.

Die Bedeutung der Gefäßveränderung ist unter verschiedenen Gesichtspunkten zu würdigen. Einmal ist bei einer primär fehlerhaften Anlage auch die Mesenchymation gar nicht selten gestört, so daß es sich um eine koordi-

nierte Störung infolge einer gemeinsamen übergeordneten Ursache handelt.

Das andere Mal ist die Schädigung des Mesenchyms das Primäre, sie kann durch unmittelbare Einwirkung die Entwicklung des Organs oder Organteiles stören, wie es Henneberg und Ostertag z. B. an bestimmt differenzierten Gliomen und Ganglioneuromen des Schläfenlappens nachgewiesen haben.

Schließlich kann besonders in frühzeitigen Embryonalstadien eine Veränderung des Mesenchyms die Rolle des Organisators übernehmen und somit die Fehlbildung induzieren. Die Dinge können in diesem Zusammenhang nicht im Einzelnen behandelt werden.

In ähnlicher Weise erklärt Ostertag heute die häufige gleichzeitige Lokalisation der schwersten Schädigungen des Rückenmarks im Hals und Lumbalmark. Versuchte man früher diese Tatsache mehr mechanisch durch die verschieden starke Krümmung der Wirbelsäule während der Entwicklung zu erklären, so liegt es doch näher, den Gesamtablauf der Entwicklung in der Entstehung der Chorda dorsalis zusammen mit der von ihrer Entwicklung abhängigen Ausdifferenzierung des Neuralrohrs für die in früheste Zeit zu lokalisierenden Störungen zu Grunde zu legen, während für die späteren Veränderungen im Rückenmark, identisch mit dem sekundären Schluß des Organs, die Kenntnis der organogenetischen Phase unerläßlich ist. So konnte es bereits erklärt werden, daß gleichzeitig in den caudalen und proximalen Rückenmarksabschnitten Störungen auftreten, während Schließungsstörungen im mittleren Teil des Rückenmarks entweder dort lokalisiert bleiben oder ganz durchgängig schwere Veränderungen setzen.

Nachdem wir wissen, daß also weder der Schluß des Neuralrohrs noch die organogenetische Ausdifferenzierung zum Rückenmark nicht in allen Partien des Rückenmarks gleichzeitig, sondern in bestimmter Reihenfolge vor sich geht, wundert es uns nicht mehr, daß das Bild der Entwicklungsstörung des Rückenmarks und des Gehirns wie in unseren Fällen kein einheitliches ist, obwohl die Schädigung für alle Teile doch in die gleiche Zeit verlegt werden muß.

Die Dysraphie gestattet uns, diesen Zeitpunkt mit einiger Genauigkeit festzulegen. Trotz einiger abweichender Ansichten (Merckel, Roux, Marchand) über die Pathogenese der Spina bifida sind sich die Autoren über den Determinationspunkt einig. Die Spina bifida am caudalen Ende der Körperachse muß auf eine Störung des Entwicklungsgeschehens in der vierten Woche der Schwangerschaft zurückgeführt werden. Das entspricht einem besonders kritischen Zeitpunkt in der Schwangerschaft, dem Zeitpunkt der Eieinbettung. Es mag dies auch die Antwort auf die Frage sein, weshalb gerade eine bestimmte Zeit der Umwandlung und Ausdifferenzierung in der Entwicklung des Neuralrohres so häufig betroffen wird. Auch in dem oben beschriebenen 2. Fall (S. 18) war in diesem Augenblick eine Schädigung vorhanden, wie wir anamnestisch wissen, und es die wieder aufgetretenen Menstruationsblutungen beweisen. Und gerade die Zeit der Eieinnistung ist ein Stadium, in dem die Frucht sich in einer außerordentlich empfindlichen Differenzierungsphase befindet.

Durch äußere Einflüsse erzeugte Kaven Mißbildungen bei Mäusen, die Ostertag und Kaven auf der Berliner Medizinischen Gesellschaft Nov. 1937 vorstellten. Durch Röntgenstrahlen wurden bei Mäusen Hydrocephalie mit Heterotopien grauer Substanz hervorgerufen, die keinerlei mechanische oder entzündliche Momente als Ursache aufwiesen. Soweit Tierversuche überhaupt vergleichend herangezogen werden können, muß bei dem oben beschriebenen und abgebildeten Hydrocephalus und dem von Kaven bei Mäusen als Mißbildung erzeugten, eine auffallende Aehnlichkeit festgestellt werden.

Ostertag hat bei Serienuntersuchungen von im gleichen Sinne mißbildeten Föten mit liegengebliebenem Bildungsmaterial bereits auf das häufige Zusammentreffen von Miß- und Fehlbildungen im Großhirn mit mesenchymalen Abwegigkeiten oder meningitischen Affektionen hingewiesen. Wenn damals die Bedeutung dieser Erscheinung auch noch nicht ganz klar die induzierende Rolle des Mesenchyms als Organisator zweiter Ordnung herauskehrte, so müssen wir heute an diese Möglichkeiten denken.

Auch bei der Rindenanlage finden wir also nach obigen Ausführungen Verhältnisse, die denen bei der Schließung des Medullarrohres geschilderten Mutatis mutandi ähneln. Die normale Cytokinese, die Abwanderung der Neuroblasten von der Matrix an den Ort ihrer Bestimmung (die spätere Rinde), kann aus endogenen Gründen gestört sein. Ein Vorgang, wie wir ihn für manche Prozesse, die den Idiotien zu Grunde liegen, annehmen müssen. — Aber auch exogene Ursachen, Schädigung des Mesenchyms z. B. bei Erkrankung der Mutter, stören die Rindenanlage und damit die organotrope Cytotaxis.

Hier kann eine weitere Beobachtung angeschlossen werden. Die mit Genehmigung des Obduzenten, Herrn Prof. Letterer, hergestellten Präparate zeigten ein außerordentlich verdicktes Piamesenchym und auf die Gefäße übergreifende Fibrose. Bei feinerer Untersuchung finden sich Störungen der Tektonik der Hirnrinde, Befunde, auf die im einzelnen hier nicht näher eingegangen werden soll, ferner im darunter liegenden Marklager liegengebliebene Zellmassen und ausgedehnte Herde grauer Substanz, wie sie als innere Mikrogyrie beschrieben worden sind. In dem zuletzt besprochenen Falle sind diese Inseln von Markfasern getrennt, ein Beweis dafür, daß diese Störungen in der Zeit der Markentwicklung aufgetreten sind, die Guillery in die Zeit um die Wende des dritten Monats verlegt.

Ueber diese Beobachtung ist uns des weiteren leider nichts bekannt. Wohl aber glaubten wir, sie hier nicht übergehen zu können, da auch hier das Mesenchym gerade über denjenigen Stellen der Hirnrinde am stärksten verdickt war und deutliche Narbenbildung aufwies, unter denen sich das heterotopisch liegengebliebene Material befindet. Auch diese Beobachtung unterstützt die Ansicht, daß die Eingriffe in die in der Entwicklung noch nicht ausgereifte Hirnrinde eine Rolle für das Zustandekommen der inneren Mikrogyrie spielen, denn es ist auffällig, daß in anderen nicht veränderten Hirnpartien diese innere Mikrogyrie fehlt und die Rinde voll ausdifferenziert ist.

Die Fragen, die in der Betrachtung aufgeworfen werden, sind im Rahmen der Dissertation nicht zu erörtern und

nicht zu beantworten. Wir hoffen, dieses Thema auch weiter bearbeiten zu können [1]).

Aus dem Erscheinungsbild einer Fehlentwicklung allein können wir also nicht grundsätzlich zwischen endogenen und exogenen Formen unterscheiden. Diese Feststellung liegt ganz im Sinne der neueren experimentellen Entwicklungsbiologie, der es gelang, aus verschiedenen Ursachen (mechanische Verletzung, chemische Beeinflussung des Milieus und durch Züchtungsversuche) dasselbe Ergebnis zu erzielen.

Bei der Ausdifferenzierung der multipotenten Keimzellen der einzelnen Organanlagen können sowohl endogene wie exogene Momente den normalen biologischen Entwicklungsgang stören und zwar, wie wir sahen, sogar trotz der Verschiedenheit der Aetiologie, im morphologisch gleichen Sinne.

Schlußsätze.

1. Es wurde über zwei Beobachtungen schwerer dysraphischer Störungen mit Hydrocephalie und innerer Mikrogyrie berichtet, bei denen die exogene Ursache der dysontogenetischen Störung teils sicher gestellt, teils sehr wahrscheinlich gemacht werden konnte.. Die Frage der jeweiligen Determinationsperiode wurde im einzelnen erörtert.
2. Trotzdem muß die überwiegende Mehrzahl der dysraphischen Störungen als endogen bedingt angesehen werden.
3. Im Zusammenhang mit den beschriebenen Fällen wurde ferner die Frage der Rindenverbildung wie der inneren Mikrogyrie einer Erörterung unterzogen und bei dieser Gelegenheit auch am Beispiel gezeigt, wie ein und dieselbe schädigende Ursache sich an den verschiedenen Teilen des Zentralorgans, je nach dessen Reifezustand, verschieden auswirken kann.

---

[1]) Die Arbeiten von J a k o b über die Entwicklungsstörung der Hirnrinde 1936 bzw. 1938 konnten leider noch nicht berücksichtigt werden.

Am Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Doz. Dr. Ostertag für die Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Prof. Dr. Bonhoeffer für Uebernahme des Korreferates meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

Schrifttum.

Brauchmann: Die Bedingungen der embryonalen Gestaltung. Verh. Dtsch. Path. Ges. 1935.

Bielschowsky *: Oberflächengestaltung des Großhirnmantels. J. Psychol. u. Neur. *30*, 1923.

Bielschowsky u. Unger: Syringomyelie mit Teratom- u. extramedullärer Blastombildung. J. Psychol. u. Neur. *25*, 173, 1920.

Bremer: Syringomyelie. Fortschr. Neur. u. Psychiatr. Jg. 1, 429, 1929.

Chiari: Ueber Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von kongenitaler Hydrocephalie des Großhirns. Wien 1895, 63. Band d. Denkschriften d. math.-naturwiss. Klasse der Kaiserl. Akademie d. Wiss.

Curtius u. Lorenz: Ueber den Status dysraphicus. Z. Neur. 1933, 149.

Fortäiner: Ein Fall von Mikrogyrie und Porenzephalie. Z. Neur. *142*, 98, 1932.

Guillery: Entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen als Beitrag zur Frage der Encephalie interstitialis neonatorum. Z. Neur. 1923, *84*, 205—254.

Haenel: Syringomyelie. Hdb. d. Neur., Springer, Berlin 1911, Bd, 2, S. 572.

Henneberg: Referat über die Arbeit von Tannenberg. Zbl. Neur. *39*, 1925, S. 241.

Henneberg u. Koch: Zur Pathogenese der Syringomyelie und über Haematomyelie bei Syringomyelie. Mschr. Psychiatr. *54*, 117, 1923.

His: Zur Pathogenese der Syringomyelie. Verh. dtsch. Path. Ges. *22*,, 221, 1927.

— Ueber die pathogenetischen Beziehungen zwischen Rückenmarksgeschwülsten und Syringomyelie. Z. Neur. *117*, 231, 1928.

Jacob: Faktoren bei der Entstehung der normalen und der entwicklungsgestörten Hirnrinde. Z. Neur. *155*, H. 5.

Kaven: Auftreten von Gehirnmißbildungen nach Röntgenbestrahlung von Mäuseembryonen. Z. menschl. Vererbg. u. Konst-Lehre, *22*, 238 1938.

Komer u. Marburg: Studien über die erste Entwicklung des Zentralkanals des Menschen. Strbl. f. Anat. *89*, 1929.

Landau: Anatomie des Großhirns. Formanalytische Untersuchungen Bern 1923.

Lehmann, F. E.: Selektive Beeinflussung früh embryonaler Entwicklungsvorgänge bei Wirbeltieren. Naturwiss. 1936.

v. Monakow: Ueber die Mißbildungen des Zentralnervensystems. Ergebn. d. allg. Path. *5*, 1899.

Morawski: Zur Pathogenese der Hydromyelie. Jb. Psychiatr. *31*, 222, 1910.

Ostertag: Entwicklungsstörungen des Gehirns und zur Histologie und Pathogenese, besonders der degenerativen Markerkrankungen bei amaurotischer Idiotie. Arch Psychiatr. *75*, 355.

—* Zur Frage der dysraphischen Störungen des Rückenmarks und der von ihnen abzuleitenden Geschwulstbildungen. Arch. Psychiatr. *75*, 89.

—* Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse. Gustav Fischer, Jena, 1936.

Rabinowitsch: Die Zytoarchitektonik bei Mikrogyrie. Z. Neur. *144*, 650.

Schiefferdecker u. Leschke: Ueber die embryonale Entstehung von Höhlen im Rückenmark mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen und physiologischen Verhältnisse und ihre Bedeutung für die Entstehung der Syringomyelie. Z. Neur. *20*, I, 1913.

Schob * Pathologische Anatomie der Idiotie. Hdb. d. Geisteskrankheiten. O. Bumke. Springer, Berlin 1930, 11. Bd, Spez, Teil VII.

Schroeder: Zur Kenntnis der subkortikalen Heterotopie. Mschr. Psychiatr. *80*, 1931.

Spatz: Ueber die Vorgänge nach embryonaler Rückenmarksdurchtrennung. Histol. u. histopathol. Arb, Ergänzungsbd, S, 49, 1921.

Stockard: Die körperliche Grundlage der Persönlichkeit. deutsch, Fischer, Jena 1932.

Tannenberg: Ueber die Pathogenese der Syringomyelie. Z. Neur. *92*, 119, 1924.

Vogt*: Ueber die Anatomie, das Wesen und die Entwicklung mikrocephaler Mißbildungen. Wiesbaden 1905.

Die mit einem * versehenen Arbeiten enthalten weitere Schrifttumsangaben.

Lebenslauf.

Ich, Willi Otto Rolf Schulz wurde am 3. 2. 1910 zu Nowawes als Sohn des damaligen Katasterzeichners Friedrich Wilhelm Schulz geboren. Nach meinem ersten Schuljahr im Realgymnasium zu Nowawes wurde mein Vater nach Beeskow versetzt und ich mußte dort weiter die Mittelschule besuchen. Nach bestandener Aufnahmeprüfung wurde ich 1925 in die Obersekunda der Oberrealschule der Franke'schen Stiftungen eingeschult. Angeregt durch einen Unfall, bei dem ich mit vielen anderen hilflos umherstand, entschloß ich mich nach dem Abitur Arzt zu werden.

Meine Studien begann ich im Sommersemester 1928 in Marburg. Beendete hier auch meine vorklinischen Semester und hörte noch ein klinisches Semester an der Philipps-Universität. Dann zog es mich an die traditionsreiche Lehrstätte nach Wien. Im Wintersemester 1931/32 setzte ich meine Studien in Berlin fort, wo ich auch im Februar 1934 das Staatsexamen bestand.

Da es ursprünglich meine Absicht war, mich der Chirurgie zuzuwenden, legte ich während meiner Medizinalpraktikantenzeit das Hauptgewicht meiner Weiterbildung auf eine pathologisch-anatomische Grundlage. Nachdem ich acht Monate im pathologisch-anatomischen Institut des jetzigen Robert Koch-Krankenhauses gearbeitet hatte, erkannte ich, daß diese kurze Zeit nicht ausreichte, um sich den notwendigen Ueberblick zu schaffen. Deshalb bewarb ich mich um die Hilfsarztstelle des pathologisch-anatomischen Instituts des Rudolf Virchow-Krankenhauses. Dort arbeitete ich bis zum 30. 11. 1935 und trat dann zur SS-Verfügungstruppe über. Jetzt bin ich Truppenarzt des I./SS Adolf Hitler.

Willi Otto Rolf Schulz
SS-Hauptsturmführer.